

**Untersuchungen zur Genetik
der menschlichen Serum-Paraoxonase
an Hand von 11 Familien
aus dem Norddeutschen Raum**

Vorgelegt

von

Michael Richard Arno Bartel

aus

Kiel



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. H.-B. Wuermeling

Untersuchungen zur Genetik
der menschlichen Serum-Paraoxonase
an Hand von 11 Familien
aus dem Norddeutschen Raum



Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

Vorgelegt von
Michael Richard Arno Bartel
aus
Kiel

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan des
Fachbereichs Medizin : Professor Dr. E. Rügheimer
Referent : Professor Dr. Dr. M. Geldmacher -
v. Mallinckrodt
Korreferent : Professor Dr. H.-B. Wueremling

Tag der mündlichen Prüfung: 24. März 1977

INHALTSVERZEICHNIS

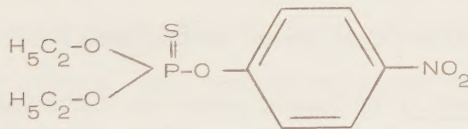
	Seite
1. <u>Einleitung</u>	4
Enzymatischer Abbau von Parathion	4
2. <u>Problemstellung</u>	12
3. <u>Eigene Untersuchungen</u>	13
a) Darstellung der Methodik und des Materials	13
b) Versuchsergebnisse	17
c) Sonderstellung der Familie Barth	20
4. <u>Diskussion und Zusammenfassung</u>	26
5. <u>Literaturverzeichnis</u>	28

1. Einleitung

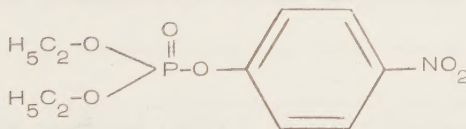
Enzymatischer Abbau von Parathion

Seit vielen Jahren hat E 605 (Parathion, O,O-Diäthyl-O-p-nitrophenylthiophosphat) einen festen Platz unter den Insektiziden.

Innerhalb des menschlichen Körpers wird E 605 zu seinem P=O-Analogon E 600 (Paraoxon) oxydiert, was gleichzeitig einer Aktivierung der Hemmwirkung gegen Cholinesterase gleichkommt.



E 605



E 600

Mazur und Bodansky (1946b) sowie Neal (1967) stellten fest, daß hierauf im Stoffwechsel eine enzymatische Hydrolyse jener $P=O$ -Verbindungen an der Säure-Anhydrid-Bindung folgt.

Aldridge (1953 a) untersuchte Serumesterasen bei Kaninchen, Ratte und Pferd. Dabei fand er 2 Typen von Esterasen, die er hinsichtlich ihrer Hemmbarkeit durch E 600 in A-Esterasen und B-Esterasen einteilte. Die A-Esterasen werden durch E 600 nicht gehemmt, während die B-Esterasen durch E 600 in einer Konzentration von 10^{-7} bis 10^{-8} mol gehemmt werden. Bei 10 verschiedenen Tierarten und beim Menschen konnte er das Vorkommen von A-Esterasen nachweisen, nur bei der Ente verlief der Nachweis negativ.

Aldridge (1953 b) fand wenig später ein E 600-spaltendes Enzym im Serum von Kaninchen, Ratte und Pferd, welches sich als identisch mit der früher beschriebenen A-Esterase erwies, nicht aber mit der sauren und alkalischen Serumphosphatase.

Augustinsson und Heimbürger (1954) berichten über ein organische Phosphorverbindungen hydrolysierendes Ferment bei 7 verschiedenen Tierarten und beim Menschen, das sie

Phosphorylphosphatase (Tabunase) nannten . Sie fanden eine verminderte Hemmung der Cholinesterase durch Alkylphosphate bei Anwesenheit dieses Fermentes .

Friedberg und Erdmann (1959) beobachteten eine spontane Reaktivierung durch E 600 vergifteter Cholinesterase in vitro bei Pferde- und Rinderseren, bedingt durch eine rasche Zerstörung des E 600 im Serum. Hierfür machten sie gleichfalls eine Phosphoryl-Phosphatase verantwortlich.

Auch Skrinjarik - Spoljar und Reiner beschrieben 1968 die fermentative Spaltung von E 600 und Armin (O-Äthyl-O-(p-nitrophenyl)-äthylphosphonat) durch menschliches Serum. Sie fanden, daß die Arminaseaktivität die der Paraoxonase stets übertraf.

Krisch (1968) stellte ebenfalls fest, daß menschliches Serum E 600 in einer Konzentration von etwa 10^{-4} m fermentativ spaltet. Bei Untersuchungen an Seren von je 25 Männern und Frauen mit einer E 600 spaltenden Aktivität, konnte er zwei sich überlagernde Gruppen erkennen, die sich nur durch die Höhe der Esteraseaktivität unterschieden.

Dabei schwankte die jeweilige Aktivität der gleichen Versuchs-

person nur innerhalb enger Grenzen. Krisch hält es für möglich, daß die Aktivitätsunterschiede, der erstmals von ihm bemerkten Polymorphismus der menschlichen Serumparaoxonase, genetisch bedingt sind.

Geldmacher - v. Mallinckrodt und Lindorf (1969) sowie Geldmacher - v. Mallinckrodt, Rabast und Lindorf (1969) stellten Unterschiede in der Vergiftbarkeit menschlicher Serumcholinesterasen mit dem Alkylphosphat E 600 fest. Bei Untersuchungen menschlicher Serumcholinesterasen mit E 600 in vitro nach der Methode von Friedberg und Sakai (1958) in der Warburg-Apparatur wurde nach Inkubation mit E 600 in einer Konzentration von $1,6 \times 10^{-7}$ molar über eine Stunde bei 37°C in allen Fällen eine völlige Vergiftung der acetylcholin-spaltenden Serumfermente festgestellt.

Die Cholinesteraseaktivität wurde in einer Warburg-Apparatur Typ V 85 der Firma Braun, Melsungen, mit der manometrischen Methode von Ammon (1934) in der Modifikation von Friedberg und Sakai (1958) jedoch bei einem pH-Wert von 7,2 bestimmt. Die Bedingungen der Inkubation mit E 600 wurden auf die nachfolgende Aktivitätsmessung nach Vergiftung

abgestimmt.

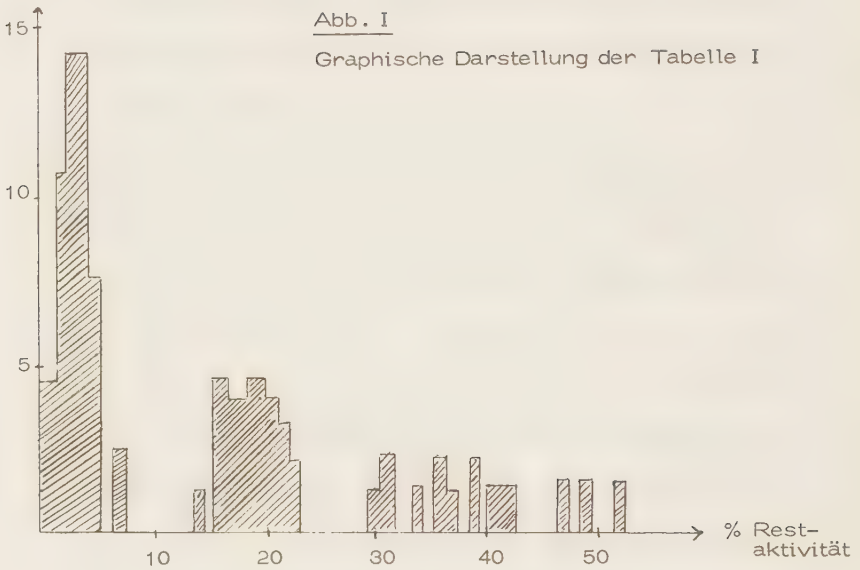
Bei Messungen der Cholinesteraseaktivität von 75 Seren nach Inkubation mit einer E 600-Konzentration von $3,2 \times 10^{-8}$ molar fanden Geldmacher - v. Mallinckrodt und Lindorf (1969) unabhängig von der Ausgangsaktivität eine Aufteilung in drei Gruppen mit niederer, mittlerer und hoher Restaktivität (siehe Tabelle I und Abbildung I).

Tabelle I :

Cholinesterase-Restaktivität von 75 menschlichen Seren nach Vergiftung mit E 600 ($3,2 \times 10^{-8}$ mol.) nach Geldmacher-v. Mallinckrodt und Lindorf (1969):

Gruppe	Anzahl der Personen	Restaktivität in % der Normalaktivität
I	38	0 - 5,5 (niedrig)
II	22	13 - 21 (mittel)
III	15	29 - 51 (hoch)

Anzahl
d. Personen



Baumgartner (1970) versuchte die Frage zu klären, ob entweder ein Polymorphismus der Serumcholinesterasen oder ein Polymorphismus des E 600-spaltenden Fermentes besteht. Aus ihren Untersuchungsergebnissen kommt zum Ausdruck, daß eine starke Korrelation zwischen den Cholinesterasen-Restaktivitäten und dem Ausmaß der fermentativen Spaltung von Paraoxon, gemessen nach Krisch (1968) besteht, so daß die Ursache für die unterschiedlichen

Vergiftungsgrade in einer unterschiedlichen Aktivität der Serumparaoxonase zu suchen ist.

Untersuchungen von 192 Seren mit der Anti-ChE -Technik, unter Verwendung von Butyrylcholinjodid als Substrat, das praktisch die gleiche Restaktivität ergibt wie bei Verwendung von Acetylcholinjodid, wurden von Geldmacher- v. Mallinckrodt et al (1972) vorgenommen. Dabei wurde mit 99,9 %iger Wahrscheinlichkeit eine Aufteilung in drei gut getrennte Gruppen mit unterschiedlicher Serumcholinesterase-Restaktivität signifikant gesichert (t -Test). Dabei erwies sich die Anti-ChE-Technik, bei der eine Überlappung von Gruppen praktisch nicht festgestellt wurde, als geeignet, ein individuelles Serum einer der drei Gruppen sicher zuzuordnen, wie aus der Tabelle II zu ersehen ist. Eine Geschlechtsabhängigkeit wurde nicht festgestellt.

Tabelle II:

Serumcholinesterase-Restaktivität in Prozent der Ausgangsaktivität von 192 menschlichen Seren nach Vergiftung mit Paraoxon ($3,2 \times 10^{-8}$ M). (Anti-ChE-Technik nach Geldmacher- v. Mallinckrodt et al., 1972)

n	Gruppe	Cholinesterase-Restaktivität	
		gemessene Werte	mittlere Restaktivität mit Standardabweichung
128	I	0,0 - 6,0	2,5 $\pm$ 1,1
46	II	12,0 - 22,0	17,2 $\pm$ 2,2
18	III	30,0 - 50,0	39,6 $\pm$ 5,1

2. Problemstellung

Da schon Krisch (1968) die Vermutung geäußert hatte, daß der Polymorphismus der menschlichen Serum-Paraoxonase genetisch bedingt sein könnte, und schon Geldmacher - v. Mallinckrodt, Petenyi, Flügel, Fischer und Hiller (1972) bei Familien mittels der Anti-ChE - Technik ein 2-Allele - System wahrscheinlich machten, war es naheliegend, weitere Untersuchungen auf diesem Gebiet zu unternehmen, um zu prüfen, ob diese Annahme sich bestätigt, oder ob gegebenenfalls eine Modifikation des vorläufig angenommenen Erbganges vorzunehmen ist.

Die Beschränkung auf Familien eines bestimmten geographischen Raumes sollte die spätere Prüfung einer regionalen Verteilung ermöglichen.

3. Eigene Untersuchungen

a) Methodik und Material

Die Untersuchungen zur Genetik der menschlichen Serum-Paraoxonase wurden an Hand von 11 Familien (= 45 Personen) aus dem Norddeutschen Raum vorgenommen.

Zur Bestimmung der Cholinesterase-Aktivität wurde eine Warburg-Apparatur Typ V 85 (siehe Abbildung II) der Firma Braun, Melsungen, und die manometrische Methode von Ammon (1934) in der Modifikation von Friedberg und Sakai (1958), bei einem pH-Wert von 7,7 verwendet. Die Bedingungen der Inkubation mit E 600 wurden auf die nachfolgende Aktivitätsmessung abgestimmt.

Für die Vergiftung des Fermentes verwendeten wir eine E 600-Konzentration von $3,2 \times 10^{-8}$ molar. Es wurde zunächst 1 μ l E 600 auf 90 ml H_2O gegeben, 8 Minuten per Hand geschüttelt, davon dann 20 μ l genommen und zu 27 ml der als Verdünnungsflüssigkeit für das Serum verwendeten Salzlösung gebracht. – Anschließend wurde wieder 8 Minuten geschüttelt. Die Verdünnungsflüssigkeit ist eine Mischung aus

WARBURG - APPARATUR

Typ V 85

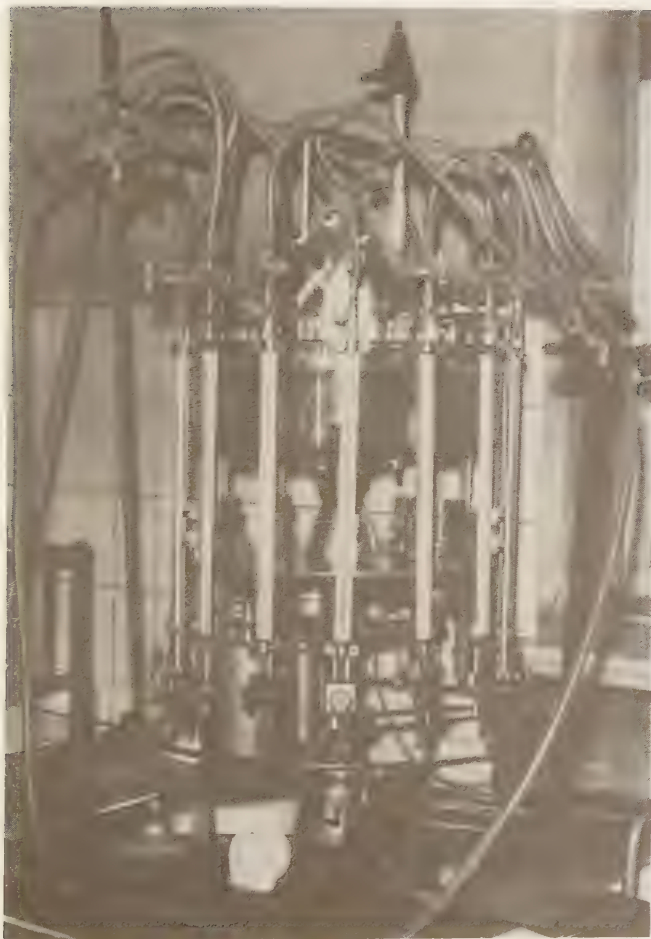


Abb. II :

Die Warburggefäße im Wasserbad, angeschlossen an die Manometer und an die $\text{CO}_2\text{-N}_2$ - Gemisch - Gasflasche .

10 Teilen einer 0,9 %igen NaCl-Lösung und 3 Teilen einer 1,26 %igen NaHCO_3 -Lösung. Zur Vergiftung wurden 0,15 ml Serum mit 1,35 ml der oben beschriebenen E 600-haltigen Verdünnungsflüssigkeit versetzt.

Von diesem Inkubationsansatz wurden je 0,5 ml in die Anhangsbinne eines Warburg-Gefäßes pipettiert, das im Hauptraum 1,5 ml einer 0,5 %igen, wäßrigen Lösung von Butyrylcholinjodid enthielt – dieses Substrat ergibt praktisch die gleiche Restaktivität wie bei Verwendung von Acetylcholinjodid (Geldmacher - v. Mallinckrodt et al 1972). Die Warburg-Gefäße wurden dann an ein Manometer geschlossen und in ein Wasserbad von 37°C gebracht.

Anschließend wurden alle Manometer mit einem CO_2 - N_2 -Gemisch aus 5 % CO_2 und 95 % N_2 20 Minuten durchströmt.

Sodann wurde noch so lange bei 37°C inkubiert, bis eine Gesamtinkubationsdauer von 60 Minuten erreicht war. Der pH-Wert lag während der Inkubation bei 7,7 (Süllmann 1964).

Nach beendigter Inkubation wurde die Serumverdünnung in der Anhangsbinne in den Hauptraum der Warburg-Gefäße gekippt.

Der pH-Wert lag jetzt bei 7,2 (Süllmann 1964). Es wurde bei geöffneten Hähnen 3 Minuten geschüttelt (Frequenz 100/min), die Manometer-Vordifferenz abgelesen und anschließend das System geschlossen. Der Manometerstand wurde 2 mal nach je 15 Minuten abgelesen.

Die Seren wurden 2 mal in Doppelbestimmung mit und ohne E 600 auf ihre Aktivität getestet. Die Angabe der Aktivität erfolgt in $\mu\text{l CO}_2/30 \text{ min}$ bezogen auf 0,05 ml Serum.

Zur einfacheren Darstellung der Ergebnisse wählten wir folgende Bezeichnung, die wir von Geldmacher - v. Mallinckrodt, Lindorf, Petenyi (1972) übernahmen. (Siehe Tabelle III)

Tabelle III :

Gewählte Bezeichnungen für Paraoxonasetypen
(s. IUPAC - IUB - Empfehlungen, 1971)

Serumcholin- esterase- Restaktivität (Anti-ChE- Technik)	Serum- Paraoxonase- Aktivität	Paraoxonasetyp	
		früherer Name	neuer Name
niedrig	niedrig	Gruppe I	1-1
mittel	mittel	Gruppe II	2-1
hoch	hoch	Gruppe III	2-2

b) Versuchsergebnisse

Für unsere Untersuchungen stellten sich 11 Familien (45 Personen) aus dem norddeutschen Raum zur Verfügung. Unsere Ergebnisse sind in Tabelle IV wiedergegeben, aus der die Ausgangsaktivitäten und Restaktivitäten der 11 Familien zu ersehen sind, außerdem die Typenzugehörigkeit (1-1, 2-1, 2-2), die sich aus der Serumcholinesterase-Restaktivität ableiten lassen.

Auf die Familie Barth, die auf den ersten Blick ungewöhnliche Restaktivitätswerte aufweist, wird im Verlauf dieser Arbeit noch besonders einzugehen sein, da zuerst ein Vaterschaftsausschluß möglich erschien.

Tabelle IV :

Wiedergabe der Ausgangs- und Restaktivität der einzelnen Familien und Einteilung in die drei Paraoxonase - Typen.

	Name	Ausgangs- Aktivität $\mu\text{l CO}_2/30 \text{ min}$	Rest- %	Paraoxonase- Typ
Vater	Andersen, Wilh.	201,4	14,33	2-1
Mutter	Andersen, Ilse	218,2	1,69	1-1
Kind	Andersen, Ute	193,5	11,85	2-1
Kind	Andersen, Heinke	204,3	10,54	2-1
Kind	Andersen, Bärb.	200,9	6,24	1-1

Vater	Bronisch, Ottfr.	204,5	3,94	1-1
Mutter	Bronisch, Annem.	198,7	32,65	2-2
Kind	Bronisch, Christ.	216,5	12,09	2-1
Kind	Bronisch, Thomas	200,2	13,31	2-1

Vater	Muhlack, Horst	147,3	6,22	1-1
Mutter	Muhlack, Ang.	189,4	1,69	1-1
Kind	Muhlack, Axel	202,7	3,45	1-1
Kind	Muhlack, Nina	204,5	3,81	1-1

Vater	Gränert, Heinz	195,2	33,44	2-2
Mutter	Gränert, Gisela	205,0	3,29	1-1
Kind	Gränert, Sabine	197,2	10,33	2-1
Kind	Gränert, Jenz	160,1	10,32	2-1

Forts. Tabelle IV:

Name		Ausgangs- Aktivität $\mu\text{l CO}_2/30 \text{ min}$	Rest- %	Paraoxonase- Typ
Vater	Brammer, Karl	209,7	27,02	2-1
Mutter	Brammer, Marian.	152,6	1,86	1-1
Kind	Brammer, Sus.	165,2	4,84	1-1
Kind	Brammer, Karen	186,5	5,19	1-1
Kind	Brammer, Stef.	172,4	5,54	1-1
Vater	Rischau, Gerd	192,1	52,39	2-2
Mutter	Rischau, Doro.	205,8	5,56	1-1
Kind	Rischau, Matth.	216,7	27,10	2-1
Vater	Weber, Gerh.	231,5	13,36	2-1
Mutter	Weber, Moni.	194,3	2,53	1-1
Kind	Weber, Barb.	183,9	3,17	1-1
Kind	Weber, Andr.	170,2	25,78	2-1
Kind	Weber, Thom.	223,7	3,20	1-1
Kind	Weber, Ulrike	206,3	12,02	2-1
Vater	Gather, Joh.	199,2	4,91	1-1
Mutter	Gather, Paula	202,5	32,29	2-2
Kind	Gather, Thom.	196,7	12,88	2-1
Vater	Thein, Erwin	209,8	36,59	2-2
Mutter	Thein, Erna	166,5	3,91	1-1
Kind	Thein, Gis.	131,8	24,95	2-1
Kind	Thein, Moni.	209,1	19,25	2-1

Forts. Tabelle IV:

Name		Ausgangs- Aktivität $\mu\text{l CO}_2/30 \text{ min}$	Rest- %	Paraoxo- nase- Typ
Vater	Dr. Lohse, Wol.	235,9	35,39	2-2
Mutter	Lohse, Curis.	122,2	4,19	1-1
Kind	Lohse, Friede.	186,1	8,52	2-1

c) Die Sonderstellung der Familie Barth:

Diese Familie stellte uns am Anfang mit folgender Konstellation vor
Probleme:

Name		Ausgangs- Aktivität $\mu\text{l CO}_2/30 \text{ min}$	Rest- %	Paraoxo- nase- Typ	
Vater	Barth, Gotth.	167,3	7,42	1-1, 2-1	?
Mutter	Barth, Elfri.	184,7	40,64	2-2	
Kind	Barth, Rena.	145,4	7,92	1-1, 2-1	?
Kind	Barth, Wilfr.	174,7	8,11	1-1, 2-1	?

Wir erhielten Serumcholinesterase-Restaktivitäts-Werte bei den Kindern und beim Vater, die normalerweise - nach den bisherigen Ergebnissen aller anderen Familien (siehe auch Behringer sowie Eckstein) - nicht in das angenommene System zu passen schienen, denn die Werte ließen sich zuerst nicht zu einer bestimmten Gruppe zuordnen.

Deshalb wurden für diese Familie die folgenden forensisch anerkannten Blutgruppenmerkmale bestimmt.

(Krüpe 1970)

I. Merkmalsysteme bei Erythrozyten

1. ABO : A_1 , A_2 , B, O
2. MNSs : M, N, S, s
3. Rh : C, C^W , c, D, d, E, e

II. Merkmalsysteme an α_2 -Globulinen

1. Haptoglobine : Hp 1-1, Hp 2-2, Hp 2-1
2. Gc : Gc 1-1, Gc 2-2, Gc 2-1

III. An Enzymen nachweisbare Polymorphismen
im Hämolysat von Erythrozyten:

- a) Saure Erythrozytenphosphatase (SEP)
- b) Phosphoglukomutase (PGM_1)
- c) Adenylatkinase (Ak)

IV. Ferner die Enzyme:

- a) Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)
- b) Glutamyl-Transpeptidase (GT)
- c) 6-Phosphorgluconatdehydrogenase (6-PGD)

Die Ergebnisse sind in Tabelle V wiedergegeben.

Tabelle V:

Ergebnis der Blutgruppenuntersuchung der Familie Barth
auf die verschiedenen Merkmalsysteme

Mutter	Vater	Kind W.	Kind R.
A ₁	A ₂	A ₁	A ₁
M	MN	MN	MN
Ss	ss	ss	Ss
ccD.Ee	CcD.ee	ccD.ee	ccD.Ee
Hp 2-2	Hp 2-2	Hp 2-2	Hp 2-2
Gc 2-1	Gc 1-1	Gc 1-1	Gc 2-1
SEP : B,B	SEP : Ab,AB	SEP: AB,AB	SEP: AB,AB
PGM : 1-1	PGM : 1-1	PGM : 1-1	PGM : 1-1
Ak : 1-1	Ak : 1-1	Ak : 1-1	Ak : 1-1
6-PGD : A,A	6-PGD : A,A	6-PGD: A,A	6-PGD : A,A
GPT : 2-1	GPT : 1-1	GPT : 1-1	GPT : 1-1
GT : 1	GT : 1	GT : 1	GT : 1

Für das Kind Wiltrud errechnet sich nach Essen - Möller eine sog. Vaterschaftswahrscheinlichkeit von 97 %, für das Kind Renate von 96 %.

Auf Grund dieser Tatsache und unseren eigenen Untersuchungsergebnissen, die mehrfach durch Wiederholung, auch mit frisch gewonnenen Serumproben, gesichert wurden, mußten wir den Vater und die beiden Kinder - wie aus Tabelle IV zu ersehen ist - als mittlere Typen (2-1), allerdings mit sehr niedriger Aktivität einordnen, damit kein Widerspruch zu unserem angenommenen 2-Allele-System bestand.

Tabelle VI :

Serumparaoxonase-Typen bei 11 Familien (45 Personen), bestimmt über die Anti-ChE - Technik.

Eltern- Paarungen	Familien n	Typ : 1-1 n	Kinder	
			2-1 n	2-2 n
1-1 x 1-1	1	2	-	-
1-1 x 2-1	3	6	4	-
1-1 x 2-2	6	-	9	-
2-1 x 2-1	-	-	-	-
2-1 x 2-2	1	-	2	-
2-2 x 2-2	-	-	-	-
	11	8	15	-

Die Ergebnisse der Familien-Untersuchungen aller 11 Familien sind in vorstehender Tabelle wiedergegeben.

Bei unseren Untersuchungen stellten wir drei bezüglich ihrer Restaktivität getrennte Gruppen fest, die genauen Abgrenzungen sind in Tabelle VII wiedergegeben.

Tabelle VII:

Serumcholinesterase-Restaktivität bei den untersuchten 11 Familien in Prozent der Ausgangsaktivität nach Vergiftung mit Paraaxon ($5,2 \times 10^{-8}$ molar).

Gruppen	Cholinesterase-Restaktivität	
	Bereich	Mittelwert + Standardabweichung
1-1	1,69 - 6,98	5,95 $\pm$ 1,07
2-1	7,42 - 27,10	14,58 $\pm$ 5,38
2-2	32,65 - 52,89	37,63 $\pm$ 6,51

Wenn man diese Tabelle VII mit der Tabelle II von Geldmacher - v. Mallinckrodt et al. (1972) vergleicht, stellt man eine unterschiedliche Standardabweichung vom Mittelwert mit Gruppen 2-1 fest.

Diesen Unterschied ist auf die Familie Sarth zurückzuführen, da die Cholinesterase-Restaktivitätswerte vom Vater und den beiden Kindern im untersten Bereich der Gruppe 2-1 liegen.

4. Diskussion und Zusammenfassung

Schon Krisch (1968) vermutete, daß der Polymorphismus der menschlichen Serum-Paraoxonase genetisch bedingt sein könnte.

Geldmacher - v. Mallinckrodt et al. (1972) bestätigten diese Vermutung und stellten außerdem ein einfaches 2-Allele-Modell fest.

Mit Hilfe der Anti-ChE-Technik wurde für 11 Familien aus dem norddeutschen Raum eine Cholinesterase-Restaktivität festgestellt, die sich in die drei Paraoxonase-Gruppen (niedrig, mittel, hoch), nach der neuen Bezeichnung (1-1, 2-1, 2-2), einordnen ließ.

Drei Angehörige der Familie Barth, die zuerst nicht in dieses System hineinzupassen schienen, konnten nach eingehenden, zusätzlichen Blutgruppen-Untersuchungen als mittlerer Typ (2-1) mit extrem niedriger Aktivität eingeordnet werden. Die Änderung der Grenzen durch Familie Barth bringt bei den früheren Arbeiten keine Änderung, so daß kein Widerspruch zu dem bisher angenommenen System besteht.

Die Ergebnisse bei diesen 11 Familien mit insgesamt 23 Kin-

dern lassen sich als ein einfaches 2-Allele -System deuten, obgleich immer noch ungeklärt ist, ob die Aktivitätsunterschiede durch quantitative Unterschiede des gleichen Enzymproteins, oder durch das Vorliegen verschiedener Enzymproteine bedingt sind.

Die Untersuchungsergebnisse sind in Tabelle VI übersichtlich zusammengestellt. Sie machen es wahrscheinlich, daß der Polymorphismus der Serum-Paraoxonase genetisch determiniert ist.

Man kann also sagen, daß das menschliche Serum ein Enzym besitzt (Paraoxonase, EC 3.1.1.2.), welches aus Paraoxon (E 600) p-Nitrophenol abspaltet. Dieses weist einen Polymorphismus auf, der - wie auch die vorliegenden Untersuchungen von 11 Familien aus dem norddeutschen Raum zeigen - genetisch determiniert ist und einem einfachen 2-Allele -Modell folgt.

Es müssen noch weitere, zusätzliche Untersuchungen erfolgen, um den angenommenen Erbgang zu sichern, und um die Frage einer regionalen Abhängigkeit zu klären.

5. Literaturverzeichnis

ALDRIDGE, W.N.:

Serum Esterase 1. Two types of esterase (A und B)
hydrolysing p-nitrophenyl acetat, propionate and butyrate,
and a method of their determination.

Biochem. J. 53 , 110 (1953 a)

ALDRIDGE, W.N.:

Serum Esterases 2. An enzyme hydrolysing diethyl p-nitro-
phenyl phosphate (E 600) and its identity with the A-esterase
of mammalian sera.

Biochem. J. 53 , 117 (1953 b)

AMMON, R.:

Die fermentative Spaltung des Acetylcholins.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 233 , 486 (1934)

AUGUSTINSSON, K.-B. and G. Heimbürger:

The enzymic hydrolysis of organophosphorus compounds.

Biochem. Biophys. Acta 13 , 303 (1954 a)

AUGUSTINSSON, K.-B. and G. Heimbürger:

Enzymic hydrolysis of organophosphorus compounds

I. Occurrence of enzymes hydrolysing dimethylamido-ethoxyphosphoryl cyanide (Tabun).

Acta Chem. Scand. 8 , 753 (1954 b)

AUGUSTINSSON, K.-B. and G. Heimbürger:

Enzymic hydrolysis of organophosphorus compounds

II. Analysis of reaction products in experiments with Tabun and some properties of blood plasma tabunase.

Acta Chem. Scand. 8 , 762 (1954 c)

AUGUSTINSSON, K.-B. and G. Heimbürger:

Enzymic hydrolysis of organophosphorus compounds

III. Effect of cholinesterase inhibition and inhibition of cholinesterase in the presence of tabunase.

Acta Chem. Scand. 8 , 915 (1954 d)

AUGUSTINSSON, K.-B. and G. Heimbürger:

Enzymic hydrolysis of organophosphorus compounds

IV. Specificity studies.

Acta Chem. Scand. 8 , 1533 (1954 e)

AUGUSTINSSON, K.-B. and G. Heimbürger:

Enzymic hydrolysis of organophosphorus compounds.

V. Effect of phosphorylphosphatase on the inactivation of cholinesterase by organophosphorus compounds in vitro.

Acta Chem. Scand. 9, 310 (1955)

AUGUSTINSSON, K.B. and G. Heimbürger:

Enzymic hydrolysis of organophosphorus compounds

VII. The stereospecificity of phosphorylphosphatases.

Acta Chem. Scand. 11, 1371 (1957)

BAUMGARTNER, W.:

Untersuchungen über einen Zusammenhang zwischen fermentativem E 600 -Abbau und Vergiftung der Cholinesterase durch E 600 im menschlichen Serum.

Dissertation Erlangen (1970)

BEHRINGER, K.:

Dissertation Erlangen, in Vorbereitung

ECKSTEIN, H.:

Dissertation Erlangen, in Vorbereitung

FRIEDBERG, K.D. und Sakai, F.:

Spezifischer Nachweis von Vergiftungen mit Alkylphosphaten
(E 600, E 605, Systox) im Blut und Hirngewebe mit
Hilfe eines fermentreaktivierenden Antidots (Pyridin -
Aldoxim - Methyljodid, PAM).

Dtsch.Z. ges. gerichtl. Med. 47, 580 (1958)

GELDMACHER - v. MALLINCKRODT, M., Rabast, U.
und Lindorf, H.H.:

Unterschiedliche Reaktion menschlichen Serum-Cholinesterasen
mit E 600 (O,O-Diäthyl-O-(p-nitrophenyl)-phosphat).

Arch. Toxikol. 25, 223 (1969)

GELDMACHER - v. MALLINCKRODT, M., Baumgartner, W.,
Petenyi, M., Burgis, H., Lindorf, H.H. und Metzner, H.:

Korrelation zwischen der unterschiedlichen Vergiftbarkeit der
Serum-Cholinesterase durch E 600 und der Aktivität des
E 600 -spaltenden Enzym-Systems in menschlichen Seren.

Z. Physiol. Chem. 353, 217 (1972)

GELDMACHER - v. MALLINCKRODT, M., Lindorf, H.H.,
Petenyi, M., Flügel, M., Fischer, Th. und Hiller, Th.:
Genetisch determinierter Polymorphismus der menschlichen
Serum-Paraoxonase (EC 3.1.1.2.).

Humangenetik 17, 331 (1973)

GELDMACHER - v. MALLINCKRODT, M., Petenyi, M.,
Flügel, M., Burgis, H., Dietzel, B., Metzner, H.,
Nirschl, H. und Renner, O.:

Zur Spezifität der menschlichen Serum-Paraoxonase.

Z. Physiol. Chem. 354, 337 (1973)

KRISCH, K.:

Enzymatische Hydrolyse von Diäthyl-p-nitrophenylphosphat
(E 606) durch menschliches Serum.

Z. klin. Chem. klin. Biochem. 6, 41 (1968)

KRÜPE, M.:

Das forensische Blutgruppengutachten nach dem heutigen
Wissensstand.

J.F. Lehmann, München (1970)

MAZUR, A. and Bodansky, O.:

The mechanism of in vitro and in vivo inhibition of cholin-
esterase activity by di-isopropyl fluorophosphate.

J. Biol. Chem. 163 , 261 (1946 a)

MAZUR, A. and Bodansky, O.:

An enzyme in animal tissues capable of hydrolysing the phos-
phorus-fluorine bond of alkyl fluorophosphates.

J. Biol. Chem. 164 , 271 (1946 b)

NEAL, R.A.:

Studies on the metabolism of diethyl-4-nitrophenyl phosphoro-
thionate (Parathion) in vitro.

Biochem. J. 103 , 183 (1967)

SKRINJARIC - SPOLJAR, M. und Reiner, E.:

Hydrolysis of diethyl-p-nitrophenylphosphate and ethyl-p-
nitrophenylethylphosphate by human sera.

Biochem. Biophys. Acta 165 , 289 (1968)

SÜLLMANN, E.:

Manometrische Methoden zur Untersuchung des Gewebsstoff-
wechsels, in: Handbuch der Physiologisch- und Pathologisch-
Chemischen Analyse, hrsg. von K. Lang und E. Lehnartz,
Bd. VI A, Teil A. Berlin, Göttingen, Heidelberg, New York,
Springer (1964)

Zum Schluß der Arbeit erlaube ich mir, Herrn
Professor Dr. H.-B. W u e r m e l i n g für die
Arbeitsmöglichkeit in seinem Institut und für die
Übernahme des Korreferates zu danken.

Mein besonderer Dank gilt Frau Professor Dr.
Dr. M. G e l d m a c h e r - v. M a l l i n c k r o d t
für die Überlassung dieses Themas, ihre ungewöhn-
liche große Hilfsbereitschaft und für den zu jeder
Zeit freundlich erteilten Rat.

Herrn Dr. L o r k e von der Firma BAYER bin
ich für das zur Verfügung gestellte E 600 zu Dank
verpflichtet.

LEBENS LAUF

Geboren : 11. Oktober 1948 in Kiel

Eltern : Fritz Bartel, Dipl. Ing. (gest. 1965)
Herta Bartel (gest. 1972)

Schulen : 1956 - 1960 Hardenbergschule in Kiel,
1960 - 1968 Hebbelschule in Kiel,
1968 Steller-Gymnasium in Bad Windsheim,
1970 Abitur am Steller-Gymnasium

Studium : Zahnmedizin an der Friedrich-Alexander-
Universität Erlangen-Nürnberg
Beginn WS 1971/72
Vorphysikum : August 1972
Physikum : April 1974
Staatsexamen : Februar 1977

Erlangen, im März 1977

Michael Richard Arno B a r t e l
ooOoo

Buchdruck – Offsetdruck

Karl Döres, 852 Erlangen, Jägerstr. 3 · Tel. 2 15 21